

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01132542 A**(43) Date of publication of application: **25.05.89**

(51) Int. Cl.

C07C 47/57
C07C 45/78
// C07B 57/00

(21) Application number: **62290496**(22) Date of filing: **19.11.87**(71) Applicant: **TOOMEN:KK**

(72) Inventor: **NIWA MASATAKE**
HIRATA YOSHIMASA

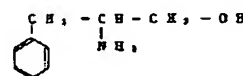
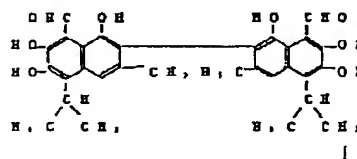
(54) **METHOD FOR OPTICALLY RESOLVING**
GOSSYPOL RACEMIC MODIFICATION

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

(57) Abstract

PURPOSE: To optically resolve a racemic modification in high purity and yield, by reacting a racemic modification of gossypol with (-)-phenylalaninol in a solvent and separating the resultant diastereomer salt with a liquid chromatography.

CONSTITUTION: A racemic modification of gossypol expressed by formula I is reacted with (-)-phenylalaninol in a solvent such as methanol to provide a diastereomer salt [mixture of (+)-gossypol/(-)-phenylalaninol and (-)-gossypol/(-)-phenylalaninol], which is separated into (+)-gossypol/(-)-phenylalaninol and (-)-gossypol/(-)-phenylalaninol using a liquid chromatography. The separated compounds are each hydrolyzed and then the resultant decomposed compounds are separated and purified. The resultant (-)-gossypol is useful as a spermatozoon-suppressing agent or anticancer agent.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-132542

⑬ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成1年(1989)5月25日
C 07 C 47/57 8018-4H
45/78
// C 07 B 57/00 340 7457-4H 審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 ゴッシボールラセミ体の光学分割法

⑯ 特 願 昭62-290496

⑰ 出 願 昭62(1987)11月19日

⑱ 発 明 者 丹 羽 正 武 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-93
⑲ 発 明 者 平 田 義 正 愛知県名古屋市中山区森孝新田白山350-85
⑳ 出 願 人 株式会社トーメン 東京都港区赤坂2丁目14番27号
㉑ 代 理 人 弁理士 伊東 辰雄 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

ゴッシボールラセミ体の光学分割法

2. 特許請求の範囲

1. ゴッシボールのラセミ体を(-)-フェニルアラニノールと溶媒中で反応させ、得られたジアスレオマー塩を液体クロマトグラフィーで分離することを特徴とするゴッシボールラセミ体の光学分割法。

2. 前記溶媒がメタノールである特許請求の範囲第1項記載のゴッシボールラセミ体の光学分割法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、ゴッシボールラセミ体の光学分割法に関し、詳しくはゴッシボールラセミ体から(+)または(-)-ゴッシボールを高純度かつ高収率で簡便に分離するゴッシボールラセミ体の光学分割法に関する。

〔従来技術〕

ワタの種子の内部等に含まれるゴッシボール(gossypol)には、“「ケミストリイ イン ブリテン (Chemistry in Britain)」、1984年11月、第970頁”によれば(+)、(-)の光学異性体があることが知られている。また、綿の一種である *Gossypium populnea* より採れるゴッシボールは、(+)-ゴッシボールのみだが、(-)-ゴッシボールのみをつくる種は見つかっていない。

このゴッシボールは、精子抑制作用を有することが知られているが、副作用が生じることが確認されている。

すなわち、ハムスターによる動物実験において、ゴッシボールのラセミ体である(±)-ゴッシボールは、精子抑制作用を有するものの、副作用として食欲不振を生じる。一方、(+)-ゴッシボールのみでは、このような精子抑制作用は生じず、また(-)-ゴッシボールのみを用いた場合には、精子抑制作用を顕著に有し、副作用が生じずに、

ハムスターは体重増を示している。

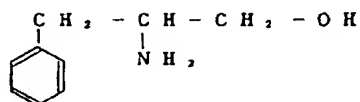
また、精子抑制作用は、抗ガン作用と共通点を有しているので、この(−)−ゴッシポールは、抗ガン剤としても期待されている。

特に、(−)−ゴッシポールに例えば官能基を導入することによって、これらの作用がさらに向上する可能性がある。

[発明が解決しようとする問題点]

そこで、ゴッシポールのラセミ体である(±)−ゴッシポールから(+)−ゴッシポールと(−)−ゴッシポールとを有効に分離することが望まれているが、高純度、高収率で(+)または(−)−ゴッシポールを簡便に分離する方法は未だ得られていない。

本発明は、かかる見地からなされたもので、ゴッシポールのラセミ体から(+)または(−)−ゴッシポールが高純度、高収率で、しかも簡便に得られるゴッシポールのラセミ体の光学分割法を提供することを目的とする。



を溶媒、例えばメタノール中で反応させ、シッフ塩基であるジアステレオマー塩を製造する。得られるジアステレオマー異性体の混合物は、(+)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールと(−)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールである。

このものを液体クロマトグラフィーを用いて(+)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールと(−)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールに分離する。この液体クロマトグラフィーとしては、例えば充填剤としてODS、C-8等の逆相系充填剤、溶離液としてメタノール−水、エタノール−水等のアルコール−水の混合溶液を用いる。このアルコール−水の混合比は、任意に選択される。

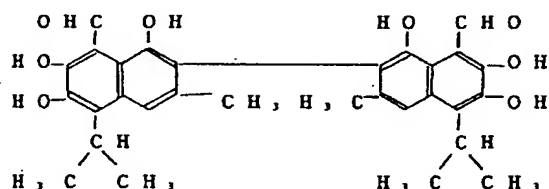
このようにして得られた(+)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールと(−)−ゴッシ

[問題点を解決するための手段]

本発明の上記目的は、(−)−フェニルアラニノールを用いた次に示す光学分割法により達成される。

すなわち本発明は、ゴッシポールのラセミ体を(−)−フェニルアラニノールと溶媒中で反応させ、得られたジアステレオマー塩を液体クロマトグラフィーで分離することを特徴とするゴッシポールのラセミ体の光学分割法にある。

本発明では、先ずラセミ体である下記構造式を有する(±)−ゴッシポール($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$)



と下記構造式を有する(−)−フェニルアラニノール

シポール/(−)−フェニルアラニノールをジメトキシエタンと水とを、例えば80:20の混合容量比で混合した混合溶液に溶解し、少量の濃硫酸の存在下に加熱、加水分解する。

分解物は液体クロマトグラフィーで分離、精製し、(−)−ゴッシポールおよび(+)−ゴッシポールをそれぞれ得る。この液体クロマトグラフィーも、例えば充填剤としてODS、C-8等の逆相系充填剤、溶離液としてメタノール−水、エタノール−水等のアルコール−水を任意の割合で混合した混合溶液が用いられる。

[実施例]

以下、実施例に基づき本発明を具体的に説明する。

実施例

ゴッシポールのラセミ体である(±)−ゴッシポール1000mg(1.930 mmole)および(−)−フェニルアラニノール106mg(4.875 mmole)をメタノール30mlに溶解し、室温(約20℃)で10時間攪拌し、次いでメタノールを減圧留去後、得られ

た反応物を下記の条件で液体クロマトグラフィーを用いて分離した。

(分離条件)

カラム：柴田科学製ガラスカラム 45φ x 490mm
 充填剤：野村化学製 Develosil ODS 30-50
 溶離液：メタノール-水 = 95:5 (容量比)
 流速：1.0ml/min
 1フラクション：24.5ml

この結果、フラクション12~17から(-)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 549mg (収率42.9%)とフラクション21~32から(+)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 640mg (収率42.3%)を得た。

次に、得られた(-)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 225mg、80%ジメトキシエタン溶液10ml、C-H₂SO₄ 10滴の混合物を真空雰囲気下、60℃で3時間加熱・攪拌した。冷却後、ジクロロメタン(CH₂Cl₂) 50mlを加え、初めに水ついで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、

得られた濃縮物を下記条件で液体クロマトグラフィーを用いて分離した。

(分離条件)

カラム：柴田科学製ガラスカラム 24φ x 360mm
 充填剤：野村化学製 Develosil ODS 30-50
 溶離液：メタノール-水 = 90:10 (容量比)
 流速：1.0ml/min
 1フラクション：1.0ml

この結果、(-)-ゴッシポール 97mg (収率55.5%)を得た。また、比旋光度[α]_D = -423° (C=1.99, ベンゼン)であった。

(+)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノールについても上記同様な分離を行なった。すなわち、(+)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 200mg、80%ジメトキシエタン溶液10ml、C-H₂SO₄ 10滴の混合物を上記と同様にして分離を行なった。

この結果、(+)-ゴッシポール 82mg (収率62.1%)を得た。また、比旋光度[α]_D = +416° (C=1.84, ベンゼン)であった。

[発明の効果]

以上説明したように、本発明の光学分割法によって、ゴッシポールのラセミ体から、(+または-)-ゴッシポールが高純度、高収率で、簡便に得られる。

このようにして得られた(+または-)-ゴッシポール、特に(-)-ゴッシポールは、精子抑制作用を有し、抗ガン作用も期待され、さらに官能基を導入することによって、これらの作用がさらに上昇する可能性が高いことから、本発明の光学分割法は、医学、薬学等の分野に適用可能である。

特許出願人 株式会社トーメン
 代理人 弁護士 伊東辰雄
 代理人 弁護士 伊東哲也